

# Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Heptaminol bei Probanden

Von F. Kees, P. Dominiak und H. Grobecker

**Zusammenfassung:** Bei 10 Probanden wurden die Konzentrationen von Heptaminol (Heptylon®) im Plasma und Urin nach intravenöser Injektion von 250 mg und oraler Gabe zweier Tabletten à 150 mg Heptaminol mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt und die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter berechnet. Heptaminol wurde nach oraler Gabe rasch resorbiert, maximale Blutspiegel von im Mittel 1,6 mg/l wurden nach knapp 2 h gemessen, die um die unterschiedliche Dosis korrigierte Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve war bei beiden Applikationsarten mit etwa  $6 \text{ mg/l} \times \text{h}$  gleich groß, was für eine vollständige Bioverfügbarkeit von Heptaminol in Form der Tablette spricht. Die terminale Plasmahalbwertszeit betrug 2,5–2,7 h im Meßzeitraum bis 12 h. Die Plasma-clearance betrug ca. 700 ml/min, im Urin wurde innerhalb 24 h nahezu die gesamte Dosis wiedergefunden. Deshalb wird eine renale Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion angenommen. Eine merkliche Metabolisierung konnte nicht nachgewiesen werden.

**Summary:** Bioavailability Studies of Heptaminol in Healthy Volunteers

In ten healthy volunteers the plasma and urine concentrations of heptaminol (Heptylon®) were determined by high-performance liquid chromatography after intravenous administration of 250 mg heptaminol and oral intake of  $2 \times 150 \text{ mg}$  heptaminol in tablet form, and the pharmacokinetic parameters were calculated. Heptaminol was rapidly and entirely absorbed following oral administration of heptaminol. Mean plasma peak concentrations of 1.6 mg/l were reached after 1.8 h, the area under the plasma concentration-time curve was equal to that after intravenous administration. The dominant terminal plasma half-life was 2.5–2.7 h. The total clearance amounted to 700 ml/min, and nearly all the dose given was recovered unchanged in urine within 24 h, indicating renal elimination by glomerular filtration and tubular secretion without metabolization.

**Key words:** Heptaminol, bioavailability, clinical pharmacokinetics · Heptylon® · Positive inotropic agents

## 1. Einleitung

Experimentelle Untersuchungen mit Heptaminol (6-Amino-2-methyl-2-heptanol-Hydrochlorid, Heptylon®\*) ergaben eine dosisabhängige Freisetzung von Noradrenalin aus dem Terminalretikulum sympathischer Nerven (Grobecker u. Grobecker 1976). Es ist als indirektes Sympathomimetikum wirksam. Bei Ratten wird Heptaminol-HCl nach oraler Gabe einer wäßrigen Lösung rasch und vollständig resorbiert und quantitativ renal eliminiert. 7 % der Dosis werden dabei in Form eines hydroxylierten Metaboliten (6-Amino-2-methyl-1,2-heptan-diol) wiedergefunden (Chanoine et al. 1981a). Bisherige Untersuchungen an freiwilligen Probanden haben ergeben, daß Heptaminol beim Menschen nicht metabolisiert und nach oraler Gabe quantitativ innerhalb von 2 Tagen im Harn ausgeschieden wird (Chanoine et al. 1981). Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die pharmakokinetischen Parameter von Heptaminol bei 10 Probanden durch Messung der Plasma- und Urinkonzentrationen nach intravenöser Injektion von 250 mg Heptaminol sowie die absolute Bioverfügbarkeit von Heptaminol nach oraler Gabe von 2 Tabletten à 150 mg Heptaminol zu bestimmen. Als Analysenmethode wurde die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) verwendet. Nach den bisher beschriebenen Radiotracer- und gaschromatographischen Techniken (Chanoine et al. 1981) sollten durch eine dritte Methode zusätzliche Informationen über eine mögliche Metabolisierung erhalten werden.

## 2. Materialien und Methoden

### 2.1. Probanden und Versuchsablauf

An der vergleichenden Studie nahmen 10 Probanden (5 Männer, 5 Frauen) im Alter von 21–28 Jahren (Median 24 Jahre) mit einem Körpergewicht von 53–84 kg (Median 65 kg) und einer Körpergröße von 168–194 cm (Median 178 cm) teil. Die Probanden konnten auf Grund der Anamnese, der physikalischen Untersuchung (EKG, RR, HR) und der Laborparameter (Blutbild mit Differenzierung, GOT, GPT, Bilirubin-Konzentration, Creatinin-Clearance, Urinstatus) als gesund bezeichnet werden. Nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung erhielten die Probanden im Abstand von 1 Woche morgens um 8.00 Uhr nüchtern 2 Tabletten à 150 mg Heptaminol bzw. 1 Ampulle entsprechend 250 mg Heptaminol in 1 min intravenös injiziert. 1 h nach Applikation wurde ein Frühstück gereicht (2 Semmeln mit Butter und Marmelade sowie 1–2 Tassen Kaffee). Vor und zu festgelegten Zeitpunkten nach Ende der Injektion oder nach oraler Einnahme wurden Blutproben aus einer – im Falle der intravenösen Injektion kontralateralen – Armvene entnommen, in heparinisierte Röhrchen gegeben und die Konzentration von Heptaminol nach Zentrifugation im Plasma hochdruckflüssigkeitschromatographisch bestimmt. Bei oraler Gabe erfolgten die Blutentnahmen nach folgendem Zeitplan: vor sowie 15, 30, 45, 60, 90 min und 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 h nach Gabe, bei intravenöser Applikation vor sowie 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90 min und 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 h nach Ende der Injektion. Urin wurde jeweils in Fraktionen von 0–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–12 und 12–24 h nach Applikation gesammelt. Die Plasma- und Urinproben wurden bis zur Analyse (maximal 2 Wochen) bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt.

### 2.2. Chemikalien

Heptaminol (5-ml-Ampullen mit 313 mg Heptaminol-HCl, entsprechend 250 mg Base, und Tabletten mit 187,8 mg Heptaminol-HCl,

\*) Hersteller: Delalande Arzneimittel GmbH, Köln.

entsprechend 150 mg Base) wurden von der Fa. Delalande (Köln) zur Verfügung gestellt. n-Butylamin, zur Synthese, wurde von der Fa. Fluka (Ulm) bezogen, und Acetonitril, HPLC-Grade E, von der Fa. Zinsser (Frankfurt/Main). Alle anderen Chemikalien (Reinheit: p.A.) wurden von der Fa. E. Merck (Darmstadt) bezogen.

### 2.3. Chromatographische Analyse

Die Probenvorbereitung erfolgte nach Cociglio et al. (1984). 1 ml Plasma wurde mit 0,1 ml 1 mol/l Natronlauge alkalisiert, 1 ml einer Lösung von 374 ng/ml n-Butylamin (interner Standard) in Acetonitril und ca. 200 mg festes Kaliumchlorid wurden zugegeben und 5 min auf einem Reax 2-Mischgerät (Heidolph, Kelheim) geschüttelt. 1 min wurde in einer Minifuge II (Heraeus Christ, Osterode) bei 3500 g zentrifugiert. Dann wurden 500 µl der oberen Acetonitril-Phase in neue Polypropylen-Röhrchen pipettiert.

200 µl Derivatisierungsreagens (0,1 % ortho-Phthalaldehyd und 0,1 % Mercaptoethanol in Acetonitril) und 500 µl 1 mol/l Natronlauge wurden zugegeben und die Mischung wieder 5 min geschüttelt. Nach nochmaliger Zentrifugation zur Phasentrennung wurde ein Aliquot von 5–20 µl der Acetonitril-Phase in das HPLC-Gerät injiziert. Urin wurde zentrifugiert, 1 : 500 (Sammelperioden 0–2 und 2–4 h) bzw. 1 : 100 (ab Sammelperiode 4–6 h) mit Wasser verdünnt und dann, wie bei den Plasmaproben beschrieben, vorbehandelt.

Die HPLC-Apparatur bestand aus einer Pumpe M6000A, einem automatischen Injektionssystem WISP 710 B, einer Säulenkompressionskammer RCM 100, einem Auswertesystem M 730 und einem Steuergerät M 720 der Fa. Millipore-Waters (Eschborn). Zur Detektion wurde ein Fluorimeter Mark II der Fa. Farrand (Vertrieb über Kontron, Eching) verwendet, das mit einer 150-Watt-Xenonlampe und Durchflußküvette von 20 µl Inhalt ausgestattet war. Die Anregungswellenlänge betrug 330 nm (Spalt: 10 nm), die Emissionswellenlänge 455 nm (Spalt: 20 nm). Zur Trennung wurde eine Novapak® C18-4µ-Kartusche (I.D. 100 × 5 mm) (Millipore-Waters) verwendet. Der Eluent wurde aus 1 Volumen 12,5 mmol/l Natriumphosphatpuffer (pH 7,0) und 1 Volumen Acetonitril gemischt. Bei einem Fluß von 1,5 ml/min, Druckabfall 70 bar, betrug die Retentionszeit des derivatisierten Heptaminols ca. 3 min und die des internen Standards, n-Butylamin, ca. 6 min (Abb. 1). Als Standard wurden mit 1

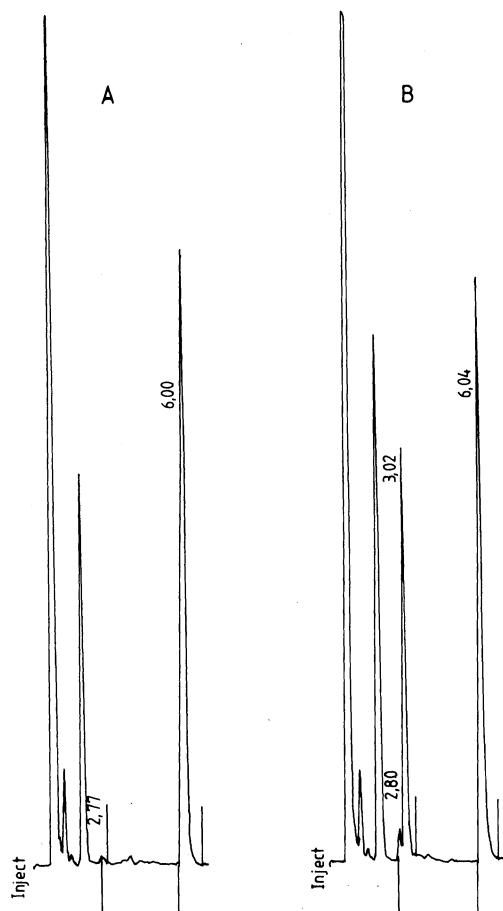


Abb. 1: Chromatogramme von Leerplasma (A) und 6 h nach intravenöser Injektion von 250 mg Heptaminol (B). Peak bei 3,02 min entspricht 355 ng/ml Heptaminol. Peak bei 6,00 bzw. 6,04 min entspricht dem internen Standard, n-Butylamin, Konz. 374 ng/ml.

µg/ml dotierte Plasma- bzw. Wasserproben (für Urin) mitgeführt. Die Reproduzierbarkeit wurde an Kontrollproben in Plasma überprüft, die mit 500 ng/ml Heptaminol versetzt waren. Im Mittel ( $\pm$  SD) wurden darin  $482 \pm 22$  ng/ml (Variationskoeffizient 5 %) Heptaminol gefunden. Die Linearität der Methode wurde an einer Standardgerade in Wasser im Bereich von 12,5 ng/ml bis 50 µg/ml überprüft, der Korrelationskoeffizient betrug 0,99987. Bei einem Injektionsvolumen von 20 µl lag die Nachweisgrenze in Plasma bei 5 ng/ml.

### 3. Ergebnisse

Abb. 2 zeigt die mittleren ( $\pm$  SD) Konzentrationen von Heptaminol im Plasma der 10 Probanden nach intravenöser Injektion von 250 mg Heptaminol bzw. nach oraler Gabe zweier Tabletten zu je 150 mg. In beiden Fällen sinkt der Plasmaspiegel nach der Absorptions- bzw. Verteilungsphase im Meßzeitraum bis 12 h annähernd monoexponentiell ab. Die Plasmakonzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD, Bereich) 5 min nach intravenöser Injektion von 250 mg Heptaminol betrugen  $4,15 \pm 0,88$  ( $3,15$ – $5,77$ ) µg/ml (Tab. 1), nach 1, 2, 6 und 12 h lagen die Werte bei  $1,14 \pm 0,29$  ( $0,79$ – $1,67$ ) µg/ml bzw.  $867 \pm 196$  ( $640$ – $1219$ ),  $282 \pm 58$  ( $220$ – $380$ ) und  $54,4 \pm 21,8$  ( $19,0$ – $88,5$ ) ng/ml. Nach oraler Gabe von 2 Tabletten Heptaminol (Tab. 2) zu je 150 mg lagen die entsprechenden Werte 15 min nach Gabe bei 9 Probanden bei  $396 \pm 239$  ( $104$ – $808$ ) ng/ml. Bei einem Probanden (Nr. 5) war bis 30 min nach Einnahme kein Heptaminol nachweisbar. Nach 2 h wurden die maximalen Konzentrationen gemessen ( $1,49 \pm 0,41$  µg/ml, unter Berücksichtigung der individuellen Maxima zwischen 1 und 2 h:  $1,61 \pm 0,35$  µg/ml nach  $1,75 \pm 0,35$  h) (Tab. 3). Nach 6 h war der Spiegel auf  $496 \pm 131$  ( $303$ – $609$ ) ng/ml und nach 12 h auf  $110 \pm 39$  ( $61$ – $182$ ) ng/ml abgefallen. Bei jeweils 8 der 10 Probanden waren geringe Mengen Heptaminol noch 24 h nach Gabe nachweisbar,  $11,7 \pm 6,3$  ( $5,9$ – $24,8$ ) ng/ml nach intravenöser bzw.  $12,7 \pm 10,5$  ( $4,5$ – $36,7$ ) ng/ml nach oraler Gabe. Der Medianwert bei Berücksichtigung aller 10 Probanden lag bei 8,5 ng/ml nach intravenöser bzw. 6,5 ng/ml nach oraler Applikation.

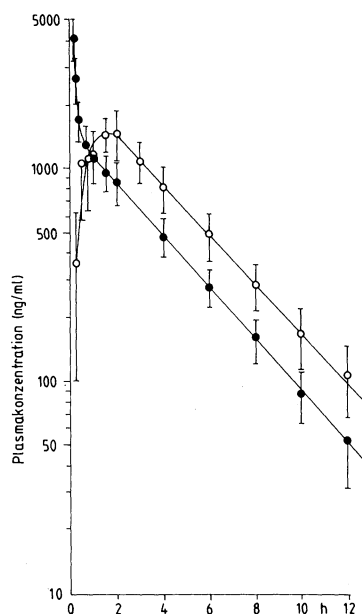


Abb. 2: Mittlere ( $\pm$  SD) Plasmakonzentrationen von Heptaminol bei 10 Probanden nach intravenöser Injektion von 250 mg bzw. oraler Gabe von 300 mg.

Die kumulative Ausscheidung in den Urin binnen 24 h zeigt Abb. 3. In den ersten beiden Stunden nach Applikation wurden  $55,2 \pm 10,7$  % Heptaminol bei intravenöser Injektion und  $30,5 \pm 7,6$  % bei oraler Gabe im Urin unverändert wiedergefunden. Nach 12 h waren es  $96,1 \pm 9,0$  % bzw.  $85,7 \pm 8,4$  % und nach 24 h  $98,5 \pm 9,2$  % bzw.  $90,7 \pm 7,0$  %.

Tab. 1: Plasmakonzentrationen (ng/ml) von Heptaminol bei Probanden nach intravenöser Injektion von 250 mg Heptaminol.

Zeit	Proband										$\bar{x} \pm SD$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
5 min	5769	3426	4151	4294	3729	5302	3439	3153	4759	3517	4154 $\pm$ 878
10 min	4061	2420	3098	2550	2383	3088	2307	1880	3047	1972	2681 $\pm$ 653
20 min	2394	1625	2173	1666	1780	1671	1478	1222	1734	1282	1703 $\pm$ 361
40 min	1941	1377	1539	1310	1320	1235	1084	929	1259	1014	1301 $\pm$ 288
60 min	1665	1131	1605	1010	1142	988	908	790	1174	932	1135 $\pm$ 289
90 min	1236	947	1227	1023	1054	834	763	735	988	802	961 $\pm$ 180
2 h	1219	801	1116	900	975	663	675	640	919	760	867 $\pm$ 196
4 h	528	413	628	458	651	373	380	393	502	503	483 $\pm$ 99
6 h	319	220	355	240	380	242	226	234	324	281	282 $\pm$ 58
8 h	161	101	180	180	242	116	146	140	194	178	164 $\pm$ 41
10 h	72,7	56,4	106	98,5	118	52,8	81,9	84,7	126	102	89,9 $\pm$ 24,6
12 h	35,9	30,8	69,3	53,9	80,4	19,0	52,2	52,3	88,5	61,4	54,4 $\pm$ 21,8
24 h	6,7	a)	5,9	15,0	12,8	11,9	6,3	a)	10,2	24,8	9,4 <sup>b)</sup> $\pm$ 7,4

a) Unter der Nachweisgrenze, für die Mittelwertbildung mit Null gewertet.

b) Median: 8,5 ng/ml; Mittelwert aus n = 8: 11,7  $\pm$  6,3.

Tab. 2: Plasmakonzentrationen (ng/ml) von Heptaminol bei Probanden nach oraler Gabe von 2 Tabletten à 150 mg.

Zeit	Proband										$\bar{x} \pm SD$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
15 min	808	187	425	621	a)	542	104	290	461	128	357 $\pm$ 258 <sup>b)</sup>
30 min	1808	1005	1355	983	a)	1098	984	1097	1861	751	1094 $\pm$ 528
45 min	1696	1026	1385	1005	110	986	1096	1140	1864	823	1113 $\pm$ 484
60 min	1512	933	1382	1025	766	1318	1037	1176	1702	1015	1187 $\pm$ 288
90 min	1669	1654	1605	1285	1538	1370	1136	1141	1918	1254	1457 $\pm$ 259
2 h	2105	1847	2003	1377	1782	1149	1262	929	1414	1079	1494 $\pm$ 412
3 h	1337	1304	1297	1357	1265	959	858	696	988	867	1093 $\pm$ 244
4 h	985	880	962	1051	1091	513	674	574	766	729	823 $\pm$ 201
6 h	607	448	503	609	741	303	404	374	535	435	496 $\pm$ 131
8 h	293	217	287	331	408	193	277	203	345	345	290 $\pm$ 70
10 h	144	115	174	215	200	95,4	137	136	235	255	171 $\pm$ 54
12 h	83,5	69,7	94,6	134	126	60,7	106	86,6	153	182	110 $\pm$ 39
24 h	5,3	4,6	4,5	11,4	7,4	a)	15,1	a)	17,5	35,7	10 $\pm$ 11

a) Nicht detektiert; für die Mittelwertbildung mit Null gewertet (Median: 6,4 ng/ml).

b) n = 9: 396  $\pm$  239 ng/ml.

Tab. 3: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert, Standardabweichung) von Heptaminol bei Probanden (n = 10).

Parameter	Dosis	
	250 mg i.v.	300 mg p.o.
V <sub>ss</sub> (l)	139 $\pm$ 31	140 $\pm$ 49
V <sub>ss</sub> % KG (% KG)	206 $\pm$ 25	205 $\pm$ 45
AUC (mg/l $\times$ h)	5,98 $\pm$ 1,04	7,51 $\pm$ 1,28
Cl <sub>i</sub> (ml/min)	715 $\pm$ 121	685 $\pm$ 126
Cl <sub>i</sub> 70 kg (ml/min/70 kg)	751 $\pm$ 89	721 $\pm$ 104
t <sub>lag</sub> (min)	—	11,7 $\pm$ 12,2
t <sub>g</sub> /t <sub>abs</sub> (min)	4,85 $\pm$ 0,82	20,9 $\pm$ 11,3
t <sub>p</sub> (h)	2,50 $\pm$ 0,35	2,70 $\pm$ 0,53
U <sub>0-24 h</sub> (% d.D.)	98,5 $\pm$ 9,2	90,7 $\pm$ 7,0
c <sub>max</sub> (µg/ml)	—	1,61 $\pm$ 0,35
t <sub>max</sub> (h)	—	1,75 $\pm$ 0,35

a) Normiert auf 250 mg: 6,25  $\pm$  1,07.

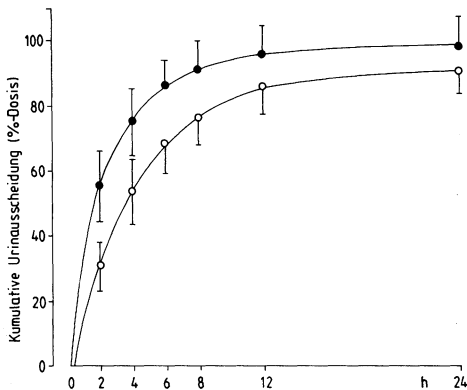


Abb. 3: Kumulative Ausscheidung von Heptaminol in den Urin nach intravenöser (●—●) Injektion von 250 mg bzw. oraler (○—○) Gabe von 300 mg.

Zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter wurde ein offenes Zweikompartmentmodell für die intravenöse Applikation bzw. ein Einkompartmentmodell für die orale Applikation verwendet. In Tab. 3 sind die so berechneten Parameter dargestellt. Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Applikation ergaben sich vergleichbare Werte für das Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>) (139  $\pm$  31 l bzw. 140  $\pm$  49 l), die Plasmaclearance (Cl<sub>i</sub>) (715  $\pm$  121 ml/min bzw. 685  $\pm$  126 ml/min), die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) (5,98  $\pm$  1,04 ng/l  $\times$  h bzw. 6,25  $\pm$  1,07 ng/l  $\times$  h) und die Eliminationsplasmahalbwertszeit (t<sub>p</sub>) (2,5  $\pm$  0,3 h bzw. 2,7  $\pm$  0,5 h).

4. Diskussion

Angaben über das pharmakokinetische Verhalten von Heptaminol nach intravenöser Injektion bzw. oraler Gabe sind in der wissenschaftlichen Literatur kaum vorhanden. So wurden die Konzentrations-Zeit-Verlaufskurven im Plasma nach intravenöser und oraler Applikation bisher bei einem Kollektiv von nur 3 Probanden bestimmt, bzw. es konnten bei einer zweiten Untersuchung an 10 Probanden wegen nicht ausreichender Bestimmungen im Plasma nur die Urinkonzentrationen zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter verwendet werden (Chanoine et al. 1981). Zur Bestimmung wurden im ersten Fall <sup>14</sup>C-markiertes Heptaminol, im zweiten Fall eine gaschromatographische Methode verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurde eine hochdruckflüssigkeitschromatographische Methode, die bereits zur Bestimmung von Heptaminol in galenischen Formulierungen (Nicolas et al. 1982) und Hundeplasma diente (Cociglio et al. 1984), zur Messung im menschlichen Plasma adaptiert. Entscheidend dabei war die Verwendung eines fluorimetrischen statt eines photometrischen Detektors, wodurch die Empfindlichkeit um ein Vielfaches gesteigert wurde. Die HPLC-Methode ist damit so empfindlich wie die beschriebenen Radiotracer- und gaschromatographischen Methoden (Chanoine et al. 1981).

Bei Ratten werden ca. 7 % der gegebenen Dosis in Form eines hydroxylierten Metaboliten in den Urin ausgeschieden (Chanoine et al. 1981a). Weder bei den Versuchen an Hunden (Cociglio et al. 1984) noch bei den anderen Untersuchungen an Probanden (Chanoine et al. 1981) noch bei der vorliegenden Arbeit konnten Hinweise auf eine merkliche entsprechende, analoge Metabolisierung beim Menschen gefunden werden. Zwar zeigten die Chromatogramme der Urin- und Plasmaproben (vgl. Abb. 1) einen kleinen Peak (Retentionszeit 2,8 min) unmittelbar vor dem von Heptaminol, doch fand sich auch in den Leerproben ein entsprechendes — wenn auch kleineres — Signal, so daß eine Identifikation als Hydroxymetabolit, wie er bei Ratten gefunden wurde, nicht erlaubt erscheint. Auch sollte ein solches Abbauprodukt wegen der Hydroxyl-Gruppe (erhöhte Polarität) des Moleküls wesentlich früher von der hier verwendeten „reversed phase“-Säule eluieren als die Muttersubstanz Heptaminol.

Der Vergleich der dosiskorrigierten Flächen unter der Plasmakurve von Heptaminol nach intravenöser bzw. oraler Applikation ebenso wie die nahezu quantitative Wiederfindung im Urin zeigen, daß Heptaminol — oral als Tablette gegeben — quantitativ resorbiert und unverändert ausschließlich über die Nieren eliminiert wird. Dabei weist die hohe Clearance von ca. 700 ml/min auf tubuläre Sekretion als Hauptmechanismus der Ausscheidung hin. Beide Befunde sind im Einklang mit früheren Ergebnissen von Chanoine et al. (1981).

Im Gegensatz dazu sind die von uns errechneten Verteilungsvolumina von ca. 140 l, das entspricht etwa der 2fachen Körpermasse, und die Plasmahalbwertszeiten von 2,5–2,7 h weniger als halb so groß wie die entsprechenden Werte von Chanoine et al. (1981), die ein Verteilungsvolumen errechneten,

das der 5fachen Körpermasse entspricht, und terminale Serumhalbwertszeiten von 6–7 h. Ursache dafür ist, daß Chanoine et al. (1981) zur Anpassung der Modellfunktion an die Meßwerte im Plasma ein Dreikompartimentmodell im Falle der intravenösen bzw. ein Zweikompartimentmodell im Falle der oralen Applikation verwendeten, unter Einbeziehung des 24-h-Wertes. Wir verwendeten hingegen nur die Meßwerte bis 12 h, wobei — wie auch Abb. 2 verdeutlicht — eine gute Anpassung mit Hilfe des offenen Zweikompartiment- bzw. Einkompartimentmodells erreicht wurde. Die Einbeziehung des 24-h-Meßwertes erschien uns nicht sinnvoll, da die gemessenen Konzentrationen an der Nachweisgrenze lagen (ebenso wie bei der Arbeit von Chanoine et al. 1981) und deshalb mit einem größeren analytischen Fehler behaftet sind. Auch ist die Zeitspanne zwischen 12 und 24 h nicht durch zusätzliche Meßpunkte dokumentiert.

## 5. Literatur

- Chanoine, F., Rovei, V., Strolin Benedetti, M., Pharmacokinetics of heptaminol in man. Bioavailability of a sustained release tablet. 1st Congr. Eur. Biopharm. Pharmacokinet., Vol. 1, 125 (1981); J. M. Aiche, J. Hirtz (Hrsg.), Tech. Documentation, Paris (1981) — Chanoine F., Strolin Benedetti, M., Aucher, J. F., Dostert, P., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **31 (II)**, 1430 (1981a) — Cociglio, M., Sauvaire, D., Alric, R., *J. Chromatogr.* **307**, 351 (1984) — Grobecker, H., Grobecker, H., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **26**, 2167 (1976) — Nicolas, A., Leroy, P., Moreau, A., Mirjolet, M., *J. Chromat.* **244**, 148 (1982)

Für die Verff.: Prof. Dr. med. H. Grobecker, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, 8400 Regensburg